

VI.2 Podsumowanie planu zarządzania ryzykiem dotyczącego produktu leczniczego Volric (*Voriconazolum*) przeznaczone do publicznej wiadomości

VI.2.1 Omówienie rozpowszechnienia choroby

Inwazyjna aspergiloza (rodzaj zakażenia grzybiczego wywołanego przez *Aspergillus* sp.)

Inwazyjna aspergiloza (IA) jest zagrażającą życiu chorobą grzybiczą (Cornet M, et al., 2002; Denning DW, 1998). Zapadalność na nią wynosi od 6 do 15%, zależnie od serii i rodzaju choroby współistniejącej (Denning DW, 1998; Pagano L, et al. 2010; Saghrouni F, et al., 2011). Najczęstszym obrazem klinicznym jest zdecydowanie inwazyjna aspergiloza płuc (IAP), która stanowi ponad 90% przypadków (Latgé JP, 1999; Saghrouni F, et al., 2011). Najważniejszymi czynnikami ryzyka rozwoju inwazyjnej aspergilozy są – w kolejności malejącej - głęboka neutropenia ($C 1000 \times 10^6$ komórek/l), długotrwała neutropenia (Gerson SL, et al., 1984), upośledzenie czynności neutrofilów (Mouy R, et al., 1989) (zwykle w połączeniu z niedoborami makrofagów lub innymi niedoborami odporności komórkowej), jak w przypadku przewlekłej choroby ziarniniakowej i AIDS, terapii kortykosteroidami, choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi (McWhinney PH, 1993) i/lub odrzuceniu przeszczepu (Gustafson TL, et al., 1983) (które może być zmienną niezależną, ponieważ odzwierciedla dodatkową immunosupresję). IA ma wysoki wskaźnik zgonów, pomimo postępów dokonanych w dwóch ostatnich dekadach, takich jak poprawa wczesnej diagnozy i dostępność nowych leków przeciwgrzybiczych uznawanych za bardziej skuteczne i znacznie mniej toksyczne niż amfoterycyna B (Herbrecht R, et al., 2002; Lin SJ, et al., 2001; Nivoix Y, et al., 2008; Saghrouni F, et al., 2011).

Kandydemia (rodzaj zakażenia grzybiczego wywołanego przez *Candida* sp.) u pacjentów nieobciążonych neutropenią (pacjentów bez nieprawidłowo obniżonej liczby krwinek białych)

Kandydemia stanowi istotną przyczynę zachorowalności i śmiertelności (Guimarães T, et al., 2012). Na podstawie danych liczbowych pochodzących głównie z USA i Europy (Almirante B, et al., 2005; Kao AS, et al., 1999; Asmundsdóttir LR, et al., 2002; Bouza E i Muñoz P, 2008) zapadalność na kandydemię wynosi od 1,7 do 10 epizodów na 100 000 mieszkańców. Kandydemia stanowi poważny problem w oddziałach intensywnej opieki medycznej dla dorosłych i noworodków (OIOM). Szacuje się, że 33–55% wszystkich epizodów występuje w OIOM (Rangel-Frausto MS, et al., 1999; Diekema DJ, et al., 2002; DiNubile MJ, et al., 2007; Bouza E i Muñoz P, 2008). Czynniki przyczyniające się do rozwoju choroby obejmują ekspozycję na środki przeciwbakteryjne o szerokim spektrum działania, kortykosteroidy, chemoterapię cytotoksyczną, dializę i długotrwałe stosowanie cewników wewnątrznaczyniowych (Pfaller M, et al., 2012; Arendrup MC, et al., 2011; Pappas PG, et al., 2008).

Ciężkie inwazyjne zakażenia *Candida* sp., w przypadku których grzyb jest oporny na leczenie flukonazolem (innym lekiem przeciwgrzybiczym)

W ciągu ostatnich kilku lat za krytyczny problem uznano pojawianie się szczepów *Candida* opornych na leczenie flukonazolem, które mają silny wpływ na ludzkie zdrowie (Girmenia C, et al., 2003; Denning DW, et al., 1997). Dramatyczny wzrost częstości występowania zakażeń grzybiczych wynika prawdopodobnie ze zmian stanu odporności i inwazyjnych zabiegów szpitalnych (White TC, et al., 1998; Yang YL i Lo HJ, 2001; Yang YL, et al., 2005). Zakażenia wywoływane przez gatunki *Candida* stają się więc ważną przyczyną zachorowalności i śmiertelności u pacjentów z upośledzeniem odporności. Główne problemy związane z dostępnymi obecnie lekami przeciwgrzybiczymi obejmują działania niepożądane i brak skuteczności wobec niektórych grzybów. Z uwagi na szerokie zastosowanie profilaktyczne i długotrwałość leczenia lekami przeciwgrzybiczymi, w przypadku różnych zakażeń grzybiczych istotną kwestią stała się lekooporność (Marr KA, et al., 2001; Pfaller MA, et al., 2003; Yang YL, et al., 2004; Yang YL, et al., 2005). Gatunki *Candida* wykazują różne stopnie

wrażliwości na typowe leki przeciwgrzybicze. Na przykład *Candida lusitanae* są stosunkowo odporne na amfoterycynę B, podczas gdy *C. krusei* i *C. glabrata* są mniej wrażliwe na flukonazol niż inne gatunki *Candida* (Orozco AS, et al., 1998; Yang YL, et al., 2004). To zjawisko uwydatnia znaczenie identyfikacji i kontroli gatunków *Candida* w warunkach klinicznych (Yang YL, et al., 2005).

Ciężkie zakażenia grzybicze wywołane przez *Scedosporium* spp. i *Fusarium* spp. (dwa różne gatunki grzybów)

Scedosporium składają się z dwóch gatunków istotnych pod względem medycznym: *Scedosporium apiospermum* i *Scedosporium prolificans*. Zakres chorób wywołanych przez te grzyby jest szeroki, począwszy od przejściowej kolonizacji układu oddechowego do zajęcia nieprawidłowych dróg oddechowych przez saprofity, alergicznej reakcji oskrzelowo-płucnej, inwazyjnej zlokalizowanej choroby i niekiedy choroby rozsianej. Te grzyby opisano jako „pojawiające się” patogeny grzybicze, ponieważ w ostatnich latach coraz częściej donoszono o poważnych zakażeniach wywołanych przez te czynniki (Cortez KJ, et al., 2008).

Fusarium spp. są szeroko rozpowszechnione w glebie, roślinach i powietrzu. Są one patogenami strefy tropikalnej i umiarkowanej. Zakażenia tym drobnoustrojem występują przez cały rok, chociaż są one bardziej prawdopodobne w porze deszczowej, ze względu na to, że deszcz i wiatr są ważnymi drogami rozprzestrzeniania i rozpraszania grzyba. Zlokalizowane zakażenie *Fusarium* spp. występuje w skórze, rogówce lub stawach po pourazowej inokulacji, zabiegu chirurgicznym lub oparzeniach i po wdychaniu grzyba z kolonizacją dróg oddechowych (Galimberti R, et al., 2012).

VI.2.2 Podsumowanie korzyści wynikających z leczenia

W badaniach klinicznych 561 pacjentów otrzymywało terapię worykonazolem przez czas dłuższy niż 12 tygodni, przy czym 136 pacjentów przyjmowało worykonazol przez ponad 6 miesięcy.

Inwazyjna aspergiloza (rodzaj zakażenia grzybiczego wywołanego przez *Aspergillus* sp.)

Skuteczność i wydłużenie życia po podaniu worykonazolu w porównaniu z konwencjonalnie stosowaną amfoterycyną B (lek przeciwgrzybiczy) w pierwotnym leczeniu ostrej inwazyjnej aspergilozy udowodniono u 277 pacjentów z upośledzeniem odporności leczonych przez okres 12 tygodni. Mediana czasu trwania terapii dożylną worykonazolem wynosiła 10 dni (zakres 2-85 dni). Po terapii dożylną worykonazolem mediana czasu trwania doustnej terapii worykonazolem wynosiła 76 dni (zakres 2-232 dni).

Zadowolającą globalną odpowiedź (częściowe lub całkowite ustąpienie wszystkich objawów podmiotowych i przedmiotowych związanych z chorobą) obserwowano u 53% pacjentów leczonych worykonazolem w porównaniu z 31% pacjentów leczonych lekiem porównawczym. Wskaźnik 84-dniowego przeżycia dla worykonazolu był istotnie statystycznie wyższy niż w przypadku leku porównawczego i udowodniono klinicznie i statystycznie istotną korzyść wynikającą ze stosowania worykonazolu, zarówno pod względem czasu do wystąpienia zgonu, jak i czasu do przerwania stosowania leku z powodu toksyczności.

W tym badaniu potwierdzono ustalenia z wcześniejszego, prospektywnego badania, w którym stwierdzono poprawę u pacjentów z czynnikami ryzyka dla złego rokowania, takimi jak choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi (częste powikłanie po przeszczepie tkanek), a w szczególności zakażenia mózgu (zwykle związane z niemal 100% śmiertelnością).

Badania obejmowały przypadki aspergilozy mózgu, zatok, płucnej i rozsianej u pacjentów po przeszczepieniu szpiku kostnego i narządów miękkich, z hematologicznymi nowotworami złośliwymi, rakiem i AIDS.

Kandydemia (rodzaj zakażenia grzybiczego wywołanego przez *Candida* sp.) u pacjentów nieobciążonych neutropenią (pacjentów bez nieprawidłowo obniżonej liczby krwinek białych)

W badaniu udowodniono skuteczność worykonazolu w porównaniu ze schematem leczenia obejmującym amfoterycynę B, a następnie flukonazol w pierwotnym leczeniu kandydemii. Do badania włączono 370 pacjentów nieobciążonych neutropenią (w wieku powyżej 12 lat) z udokumentowaną kandydemią, z których 248 leczono worykonazolem. Dziewięciu pacjentów w grupie przyjmującej worykonazol i pięciu w grupie przyjmującej amfoterycynę B, a następnie flukonazol miało ponadto zakażenie tkanek głębokich potwierdzone badaniem mikologicznym. Z badania wykluczono pacjentów z niewydolnością nerek. Mediana czasu leczenia wynosiła 15 dni w obydwu grupach terapeutycznych. W pierwotnej analizie za odpowiedź prawidłową na podstawie oceny Komisji ds. oceny danych (ang. Data Review Committee, DRC), której członkowie nie byli poinformowani o zastosowanym leczeniu, uznano ustąpienie/poprawę wszystkich przedmiotowych i podmiotowych objawów klinicznych zakażenia, łącznie z eradykacją szczepu *Candida* z krwi i zakażonych tkanek głębokich po 12 tygodniach od zakończenia terapii (EOT). Pacjentów, u których nie dokonano oceny 12 tygodni po EOT, uznano za osoby, które nie odpowiedziały na leczenie. W tej analizie pozytywną odpowiedź zaobserwowano u 41% pacjentów w obydwu grupach terapeutycznych.

W analizie dodatkowej, w której wykorzystano ocenę DRC w ostatnim nadającym się do oceny punkcie czasowym (EOT albo 2, 6 lub 12 tygodni po EOT) wskaźnik pozytywnej odpowiedzi na leczenie worykonazolem i schematem leczenia obejmującym amfoterycynę B, a następnie flukonazol wynosił odpowiednio 65% i 71%.

Ciężkie inwazyjne zakażenia *Candida* sp., w przypadku których grzyb jest oporny na leczenie flukonazolem (innym lekiem przeciwgrzybiczym)

Badanie obejmowało 55 pacjentów z ciężkim, opornym na leczenie zakażeniem *Candida*, u których dotychczasowe leczenie przeciwgrzybicze, szczególnie flukonazolem, okazało się nieskuteczne. Pozytywną odpowiedź obserwowano u 24 pacjentów (u 15 całkowitą, u 9 częściową odpowiedź). U opornych na flukonazol gatunków innych niż *albicans* pozytywny efekt zaobserwowano w przypadku 3/3 zakażeń *C. krusei* (odpowiedź całkowita) i 6/8 zakażeń *C. glabrata* (5 całkowitych, 1 częściowa odpowiedź). Dane dotyczące skuteczności klinicznej były poparte ograniczonymi danymi dotyczącymi wrażliwości.

Ciężkie zakażenia grzybicze wywoływane przez *Scedosporium* spp. i *Fusarium* spp. (dwa różne gatunki grzybów)

Udowodniono skuteczność worykonazolu względem następujących rzadkich patogenów grzybiczych: *Scedosporium* spp.: korzystną odpowiedź na terapię worykonazolem obserwowano u 16 (u 6 całkowitą, u 10 częściową odpowiedź) z 28 pacjentów zakażonych *S. apiospermum* i u 2 (u obydwu odpowiedź częściowa) z 7 pacjentów zakażonych *S. prolificans*. Ponadto korzystną odpowiedź na leczenie stwierdzono u 1 z 3 pacjentów zakażonych więcej niż jednym drobnoustrojem, w tym *Scedosporium* spp.

Fusarium spp.: 7 (u 3 całkowitą, u 4 częściową odpowiedź) z 17 pacjentów skutecznie leczono worykonazolem. Z tych 7 pacjentów u 3 występowało zakażenie oka, u 1 zatok, a u 3 zakażenie uogólnione. Czterech dalszych pacjentów z fuzariozą było zakażonych kilkoma drobnoustrojami; u dwóch z nich uzyskano pozytywną odpowiedź na leczenie.

Większość pacjentów leczonych worykonazolem z powodu wyżej wymienionych rzadkich zakażeń nie tolerowało dotychczasowej terapii przeciwgrzybiczej lub było na nią opornych.

VI.2.3 Niewiadome związane z korzyściami z leczenia

Nie stwierdzono

VI.2.4 Podsumowanie informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania

Istotne zidentyfikowane ryzyko

Ryzyko	Dostępne informacje	Możliwość zapobiegania
Hepatotoksyczność	W badaniach klinicznych występowały niezbyt częste przypadki ciężkich reakcji ze strony wątroby w trakcie leczenia worykonazolem (w tym kliniczne zapalenie wątroby, cholestaza i piorunująca niewydolność wątroby, ze zgonami włącznie). Przypadki reakcji ze strony wątroby odnotowano głównie u pacjentów z poważnymi chorobami współistniejącymi (przede wszystkim z hematologicznymi nowotworami złośliwymi). Przemijające reakcje ze strony wątroby, w tym zapalenie wątroby i żółtaczkę, występowały zwykle u pacjentów nieobciążonych innymi możliwymi do zidentyfikowania czynnikami ryzyka. Zaburzenia czynności wątroby ustępowały zwykle po zaprzestaniu terapii.	Pacjenci na początku terapii worykonazolem i pacjenci, u których w trakcie terapii preparatem Volric wystąpią nieprawidłowe wyniki testów czynnościowych wątroby, muszą być poddawani rutynowej obserwacji pod kątem wystąpienia cięższego uszkodzenia wątroby. Postępowanie powinno obejmować laboratoryjne badania czynności wątroby (szczególnie testy czynnościowe wątroby i oznaczenia bilirubiny). Należy rozważyć zaprzestanie leczenia produktem Volric w przypadku, gdy kliniczne objawy przedmiotowe i podmiotowe wskazują na rozwój choroby wątroby.
Zaburzenia czynności nerek	Często zgłaszano niewydolność nerek, krwimocz, zmiany wyników analiz krwi dotyczących czynności nerek. Ponadto niezbyt często obserwowano zapalenie nerek i białkomocz. Rzadko występuje uszkodzenie nerek.	Worykonazolu nie wolno podawać pacjentom cierpiącym na poważne zaburzenia czynności nerek, ponieważ stwierdzono, że lek Volric wpływa na czynność nerek. Należy zatem monitorować czynność nerek poprzez wykonywanie analiz krwi.
Wydłużenie odstępu QTc	W przypadku jednoczesnego podawania z substratami CYP3A4, terfenadyną (stosowaną w leczeniu alergii), astemizolem (stosowanym w leczeniu alergii), cyzaprydem (stosowanym w leczeniu problemów z żołądkiem), pimozydem (stosowanym w leczeniu chorób psychicznych) lub chinidyną (stosowaną w przypadku arytmii) zwiększone stężenie tych produktów leczniczych w osoczu może	Worykonazol należy stosować ostrożnie u pacjentów ze stanami, które mogą sprzyjać występowaniu zaburzeń rytmu serca.

Ryzyko	Dostępne informacje	Możliwość zapobiegania
	<p>prowadzić do wydłużenia odstępu QTc i wystąpienia rzadkich przypadków zaburzeń rytmu typu <i>torsades de pointes</i>.</p> <p>Stosowanie worykonazolu wiązało się z wydłużeniem odstępu QT. W rzadkich przypadkach dochodziło do wystąpienia zaburzeń rytmu typu <i>torsades de pointes</i> u pacjentów przyjmujących worykonazol, obciążonych czynnikami ryzyka, takimi jak przebyta kardiotoksyczna chemioterapia, kardiomiopatia, hipokaliemia i jednoczesne stosowanie produktów leczniczych, które mogą przyczyniać się do wystąpienia takich zaburzeń.</p> <p>Zaleca się częste monitorowanie pod kątem występowania reakcji niepożądanych i toksyczności w związku z metadonem (substratem CYP3A4), w tym wydłużenia odstępu QTc, w przypadku jednoczesnego podawania z worykonazolem, ze względu na wzrost stężenia metadonu obserwowany w przypadku jednoczesnego podawania z worykonazolem. Może być konieczne zmniejszenie dawki metadonu.</p>	
<p>Zdarzenia niepożądane dotyczące wzroku (w tym zapalenie nerwu wzrokowego, obrzęk tarczy nerwu wzrokowego i inne zaburzenia widzenia)</p>	<p>Informowano o długotrwałe występujących reakcjach niepożądanych dotyczących wzroku, takich jak nieostre widzenie, zapalenie nerwu wzrokowego i obrzęk tarczy nerwu wzrokowego.</p> <p>W badaniach klinicznych zaburzenia widzenia związane z leczeniem worykonazolem występowały bardzo często. W tych badaniach, zarówno krótko-, jak i długoterminowych, u około 21% pacjentów występowała zmieniona/wzmożona percepcja wzrokowa, nieostre widzenie, zmieniona percepcja kolorów czy światłowstręt. Te zaburzenia widzenia były przejściowe i w pełni odwracalne; większość z nich ustępowała samoistnie w ciągu 60 minut i nie obserwowano istotnych klinicznie, długotrwałych zaburzeń widzenia. Nasilenie objawów zmniejszało się wraz z podaniem kolejnych dawek worykonazolu.</p> <p>Mechanizm działania jest nieznan, chociaż miejscem działania jest najprawdopodobniej</p>	<p>Zaburzenia widzenia były zwykle łagodne, rzadko powodowały przerwanie leczenia i nie wiązały się z nimi długotrwałe następstwa. Zaburzenia widzenia mogą być związane z większymi stężeniami w osoczu i/lub większymi dawkami.</p>

Ryzyko	Dostępne informacje	Możliwość zapobiegania
	<p>siatkówka. W badaniu przeprowadzonym u zdrowych ochotników, oceniającym wpływ worykonazolu na czynność siatkówki, worykonazol powodował zmniejszenie amplitudy fali elektroretinogramu (ERG). Badanie ERG dokonuje pomiaru prądów elektrycznych w siatkówce. Zmiany ERG nie pogłębiały się w ciągu 29-dniowego leczenia i były w pełni odwracalne po odstawieniu worykonazolu.</p>	
Fototoksyczność	Leczenie worykonazolem było związane z fototoksycznością.	<p>W trakcie leczenia worykonazolem zaleca się unikanie przez pacjentów intensywnej lub długotrwałej ekspozycji na światło słoneczne i w stosownych przypadkach stosowanie środków takich jak odzież ochronna i filtry UV.</p>
Neuropatia obwodowa	Zgłaszano neuropatię obwodową jako działanie niepożądane.	Obserwacja pacjenta.
Rak kolczystokomórkowy (SCC)	Zgłaszano przypadki raka kolczystokomórkowego skóry u pacjentów długotrwanie leczonych worykonazolem, z których część zgłaszała wcześniej reakcję fototoksyczną.	<p>W przypadku wystąpienia reakcji fototoksycznych należy skonsultować się z innymi specjalistami i skierować pacjenta do dermatologa. Należy rozważyć odstawienie produktów leczniczych zawierających worykonazol. W przypadku kontynuacji leczenia worykonazolem pomimo wystąpienia zmian chorobowych związanych z fototoksycznością należy systematycznie i regularnie wykonywać badania dermatologiczne, aby umożliwić wczesne rozpoznanie i leczenie zmian przedrakowych. W przypadku wykrycia zmian przedrakowych lub raka kolczystokomórkowego leczenie worykonazolem należy przerwać.</p>

Istotne potencjalne zagrożenia

Ryzyko	Dostępne informacje
Niezakaźne zapalenie okostnej u pacjentów po transplantacji	Zgłaszano niezakaźne zapalenie okostnej u pacjentów po transplantacji. Częstotliwość jego występowania nie jest znana. W przypadku gdy u pacjenta wystąpi ból kości i wyniki badań radiologicznych będą wskazywać na zapalenie okostnej, należy rozważyć przerwanie stosowania produktu Volric po konsultacji z innymi specjalistami.
Rak skóry (inny niż SCC)	Z uwagi na to, że ZF Polpharma S.A. nie ma doświadczenia z substancją czynną worykonazol, to zagrożenie zaproponowano na podstawie danych dla produktu referencyjnego - VFEND® firmy Pfizer Limited.
Zachowania samobójcze	Z uwagi na to, że ZF Polpharma S.A. nie ma doświadczenia z substancją czynną worykonazol, to zagrożenie zaproponowano na podstawie danych dla produktu referencyjnego - VFEND® firmy Pfizer Limited.
Działania u pacjentów pediatrycznych	<p>Z uwagi na ograniczone dane pozwalające określić bezpieczeństwo stosowania podawanego dożylnie HPBCD (składnika preparatu dożylnego Volric) u dzieci, produktu nie należy stosować w populacji pediatrycznej.</p> <p>Bezpieczeństwo worykonazolu analizowano u 285 pacjentów pediatrycznych w wieku od 2 do <12 lat, których leczono worykonazolem. Profil reakcji niepożądanych u tych 285 pacjentów pediatrycznych był zbliżony do osób dorosłych. Dane porejestacyjne wskazują, że w populacji pediatrycznej mogą częściej występować reakcje skórne (szczególnie rumień) w porównaniu z osobami dorosłymi. U 22 pacjentów w wieku poniżej 2 lat, którzy otrzymywali worykonazol, zgłaszano następujące reakcje niepożądane (w przypadku których nie można wykluczyć związku ze stosowaniem worykonazolu): reakcja fotowrażliwości (1), arytmia (1), zapalenie trzustki (1), wzrost stężenia bilirubiny we krwi (1), wzrost aktywności enzymów wątrobowych (1), wysypka (1) i obrzęk tarczy nerwu wzrokowego (1). Odnotowano porejestacyjne doniesienia dotyczące występowania zapalenia trzustki u pacjentów pediatrycznych.</p> <p>W badaniach klinicznych odnotowano 3 przypadki omyłkowego przedawkowania. Wszystkie wystąpiły u pacjentów pediatrycznych, którzy otrzymali maksymalnie pięciokrotną zalecaną dożylną dawkę worykonazolu. Zgłoszono jedną reakcję niepożądaną, to jest światłowstręt trwający 10 minut.</p>
Zastosowanie pozarejestacyjne	Z uwagi na to, że ZF Polpharma S.A. nie ma doświadczenia z substancją czynną worykonazol, to zagrożenie zaproponowano na podstawie danych dla produktu referencyjnego - VFEND® firmy Pfizer Limited.

Ryzyko	Dostępne informacje
Oporność na lek	Z uwagi na to, że ZF Polpharma S.A. nie ma doświadczenia z substancją czynną worykonazol, to zagrożenie zaproponowano na podstawie danych dla produktu referencyjnego - VFEND® firmy Pfizer Limited.
Wpływ na ciążę	<p>Brak jest wystarczających informacji dotyczących stosowania produktów leczniczych zawierających worykonazol u kobiet ciężarnych.</p> <p>Badania na zwierzętach wykazały toksyczny wpływ na reprodukcję. Potencjalne zagrożenie dla ludzi nie jest znane.</p> <p>Worykonazolu nie wolno stosować podczas ciąży, chyba że korzyść dla matki zdecydowanie przewyższa potencjalne ryzyko dla płodu.</p> <p>W badaniach reprodukcji wykazano teratogenne działanie worykonazolu u szczurów i embriotoksyczność u królików w przypadku ekspozycji ogólnoustrojowej równej tej uzyskiwanej u ludzi po podaniu dawek terapeutycznych. W badaniu wpływu na rozwój przed- i pourodzeniowy u szczurów przy ekspozycji mniejszej niż uzyskiwana u ludzi po podaniu dawek terapeutycznych worykonazol powodował wydłużenie czasu trwania ciąży i porodu, a także dystocję i wynikającą z niej śmiertelność matek i zmniejszenie przeżycia młodych w okresie okołoporodowym. Wpływ na przebieg porodu jest prawdopodobnie uzależniony od mechanizmów swoistych dla danego gatunku, takich jak zmniejszone stężenie estradiolu, co jest zgodne z obserwacjami w przypadku innych środków przeciwgrzybiczych z grupy azoli.</p>

Brakujące informacje

Brak.

VI.2.5 Podsumowanie dodatkowych aktywności minimalizujących ryzyko w odniesieniu do określonych zagrożeń

Niniejsze dodatkowe metody minimalizacji ryzyka dotyczą następujących zagrożeń:

<p>Metoda(-y) minimalizacji ryzyka: hepatotoksyczność</p>
<p><u>Cel i uzasadnienie:</u></p> <p>Obserwacja częstotliwości i nasilenia tego zagrożenia z wykorzystaniem standardowych praktyk nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii.</p> <p>Opracowano program minimalizacji ryzyka, aby ułatwić postępowanie w przypadku tego zagrożenia u wszystkich pacjentów przyjmujących worykonazol, w tym u dzieci.</p>
<p><u>Podsumowanie głównych dodatkowych metod minimalizacji ryzyka</u></p> <ul style="list-style-type: none"> – Cały personel medyczny, który będzie przepisywać produkt zawierający worykonazol otrzymuje pakiet informacji:

Metoda(-y) minimalizacji ryzyka: hepatotoksyczność

- Charakterystyka Produktu Leczniczego (ChPL) i Ulotka dla pacjenta (rutynowe praktyki nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii),
- Broszura z pytaniami i odpowiedziami dla personelu medycznego,
- Lista kontrolna dla personelu medycznego,
- Karta alarmowa pacjenta.

Szczegółowe dane dotyczące tych warunków i podstawowe elementy materiałów edukacyjnych znajdują się w Aneksie 10 i 11.

Metoda(-y) minimalizacji ryzyka: zaburzenia czynności nerekCel i uzasadnienie:

Obserwacja częstotliwości i nasilenia tego zagrożenia z wykorzystaniem standardowych praktyk nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii.

Opracowano program minimalizacji ryzyka, aby ułatwić postępowanie w przypadku tego zagrożenia u wszystkich pacjentów przyjmujących worykonazol, w tym u dzieci.

Podsumowanie głównych dodatkowych metod minimalizacji ryzyka

- Cały personel medyczny, który będzie przepisywać produkt zawierający worykonazol otrzymuje pakiet informacji:
- Charakterystyka Produktu Leczniczego (ChPL) i Ulotka dla pacjenta (rutynowe praktyki nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii),
- Broszura z pytaniami i odpowiedziami dla personelu medycznego,
- Lista kontrolna dla personelu medycznego,
- Karta alarmowa pacjenta.

Szczegółowe dane dotyczące tych warunków i podstawowe elementy materiałów edukacyjnych znajdują się w Aneksie 10 i 11.

Metoda(-y) minimalizacji ryzyka: fototoksycznośćCel i uzasadnienie:

Obserwacja częstotliwości i nasilenia tego zagrożenia z wykorzystaniem standardowych praktyk nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii.

Opracowano program minimalizacji ryzyka, aby ułatwić postępowanie w przypadku tego zagrożenia u wszystkich pacjentów przyjmujących worykonazol, w tym u dzieci.

Podsumowanie głównych dodatkowych metod minimalizacji ryzyka

- Cały personel medyczny, który będzie przepisywać produkt zawierający worykonazol otrzymuje pakiet informacji:
- Charakterystyka Produktu Leczniczego (ChPL) i Ulotka dla pacjenta (rutynowe praktyki

Metoda(-y) minimalizacji ryzyka: fototoksyczność

nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii),

- Broszura z pytaniami i odpowiedziami dla personelu medycznego,
- Lista kontrolna dla personelu medycznego,
- Karta alarmowa pacjenta.

Szczegółowe dane dotyczące tych warunków i podstawowe elementy materiałów edukacyjnych znajdują się w Aneksie 10 i 11.

Metoda(-y) minimalizacji ryzyka: rak kolczystokomórkowy (SCC)Cel i uzasadnienie:

Obserwacja częstotliwości i nasilenia tego zagrożenia z wykorzystaniem standardowych praktyk nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii.

Opracowano program minimalizacji ryzyka, aby ułatwić postępowanie w przypadku tego zagrożenia u wszystkich pacjentów przyjmujących worykonazol, w tym u dzieci.

Podsumowanie głównych dodatkowych metod minimalizacji ryzyka

- Cały personel medyczny, który będzie przepisywać produkt zawierający worykonazol otrzymuje pakiet informacji:
- Charakterystyka Produktu Leczniczego (ChPL) i Ulotka dla pacjenta (rutynowe praktyki nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii),
- Broszura z pytaniami i odpowiedziami dla personelu medycznego,
- Lista kontrolna dla personelu medycznego,
- Karta alarmowa pacjenta.

Szczegółowe dane dotyczące tych warunków i podstawowe elementy materiałów edukacyjnych znajdują się w Aneksie 10 i 11.

Istotne zidentyfikowane ryzyko i Istotne potencjalne zagrożenia będą nadal obserwowane z wykorzystaniem rutynowych metod nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii. Uzyskane dane zostaną podsumowane zgodnie z procesem wykrywania sygnałów i zaktualizowane w kolejnej wersji RMP.

Jeżeli po analizie zagrożenie dla bezpieczeństwa będzie wymagało dalszej minimalizacji, zostaną zaproponowane odpowiednie metody minimalizujące ryzyko i przedstawione organom rejestracyjnym do konsultacji i zatwierdzenia.

VI.2.6 Przewidywany plan rozwoju po wprowadzeniu do obrotu

Po uzyskaniu pozwolenia na dopuszczenie do obrotu dla produktów leczniczych zawierających worykonazol, ZF Polpharma S.A będzie ściśle monitorować wszystkie zagrożenia dla bezpieczeństwa z wykorzystaniem narzędzi z zakresu rutynowych metod nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii i dodatkowych metod minimalizujących ryzyko.

VI.2.7 Podsumowanie zmian wprowadzonych w planie zarządzania ryzykiem w porządku chronologicznym

Wersja dokumentu	Data	Zagadnienie	Komentarze
PHVD-RMP-VOR-00-00-EN	2012-09-20	<p><u>Istotne zidentyfikowane ryzyko</u></p> <p>Choroby układu sercowo-naczyniowego, Hepatotoksyczność, Zaburzenia widzenia, Zaburzenia czynności nerek, Złuszczające reakcje skórne, Fototoksyczność i pseudoporfiria, Rak kolczystokomórkowy skóry podczas długotrwałej terapii.</p> <p><u>Istotne potencjalne zagrożenia</u></p> <p>Brak.</p> <p><u>Istotne brakujące informacje</u></p> <p>Bezpieczeństwo worykonazolu u kobiet w ciąży, Bezpieczeństwo i skuteczność worykonazolu u pacjentów pediatrycznych w wieku poniżej dwóch lat.</p>	<p>Pierwszy RMP przygotowany do rejestracji do zarejestrowania worykonazolu w postaci tabletek.</p>
PHVDRMP-382-99-01-EN	2013-07-08	<p><u>Istotne zidentyfikowane ryzyko</u></p> <p>Hepatotoksyczność, Wydłużenie odstępu QTc, Zdarzenia niepożądane dotyczące wzroku (w tym zapalenie nerwu wzrokowego, obrzęk tarczy nerwu wzrokowego i inne zaburzenia widzenia), Fototoksyczność, Neuropatia obwodowa.</p> <p><u>Istotne potencjalne zagrożenia</u></p> <p>Rak skóry (w tym rak kolczystokomórkowy), Zachowania samobójcze, Działanie u pacjentów pediatrycznych, Zastosowanie pozarejestracyjne,</p>	<p>Zagrożenia dla bezpieczeństwa wymienione w poprzedniej wersji RMP (PHVD-RMP-VOR-00-00-EN) zidentyfikowano przede wszystkim w ChPL produktu. W tej wersji RMP zagrożenia dla bezpieczeństwa zmieniono w celu zachowania zgodności z informacjami dotyczącymi bezpieczeństwa przedstawionymi w RMP dla produktu Voriconazole Accord (Accord Healthcare Limited) opublikowanym w raporcie oceniającym wydanym przez EMA (EMA/CHMP/151290/2013).</p>

Wersja dokumentu	Data	Zagadnienie	Komentarze
		<p>Oporność na lek, Wpływ na ciążę. <u>Istotne brakujące informacje</u> Brak.</p>	
PHVDRMP-382-99-02-EN	12-05-2014	<p><u>Istotne zidentyfikowane ryzyko</u> Hepatotoksyczność, Wydłużenie odstępu QTc, Zdarzenia niepożądane dotyczące wzroku (w tym zapalenie nerwu wzrokowego, obrzęk tarczy nerwu wzrokowego i inne zaburzenia widzenia), Fototoksyczność, Neuropatia obwodowa. <u>Istotne potencjalne zagrożenia</u> Niezakaźne zapalenie okostnej u pacjentów po transplantacji Rak skóry (w tym rak kolczystokomórkowy), Zachowania samobójcze, Działanie u pacjentów pediatrycznych, Zastosowanie pozarejestacyjne, Oporność na lek, Wpływ na ciążę. <u>Istotne brakujące informacje</u> Brak.</p>	<p>W RMP PHVDRMP-382-99-02-EN wdrożono uwagi wprowadzone we wstępnym raporcie oceniającym wydanym przez RMS w 70. dniu w trakcie procedury dopuszczenia do obrotu DCP CZ/H/0520/001/DC.</p>
PHVDRMP-382/1-00-03-EN	16-07-2014	<p><u>Istotne zidentyfikowane ryzyko</u> Hepatotoksyczność, Wydłużenie odstępu QTc, Zdarzenia niepożądane dotyczące wzroku (w tym zapalenie nerwu wzrokowego, obrzęk tarczy nerwu wzrokowego i inne zaburzenia widzenia), Fototoksyczność, Neuropatia obwodowa, Rak kolczystokomórkowy</p>	<p>W RMP PHVDRMP-382-99-03-EN wdrożono uwagi wprowadzone we wstępnym raporcie oceniającym wydanym przez RMS w 120. dniu w trakcie procedury dopuszczenia do obrotu DCP CZ/H/0520/001/DC.</p> <p>RMP dla produktu Voriconazole Polpharma 50 mg tabletki powlekane i Voriconazole Polpharma 200 mg tabletki powlekane zarejestrowanego w Republice Czeskiej i Polsce przygotowano oddzielnie.</p>

Wersja dokumentu	Data	Zagadnienie	Komentarze
		(SCC). <u>Istotne potencjalne zagrożenia</u> Niezakaźne zapalenie okostnej u pacjentów po transplantacji Rak skóry (inny niż SCC), Zachowania samobójcze, Działanie u pacjentów pediatrycznych, Zastosowanie pozarejestrycyjne, Oporność na lek, Wpływ na ciążę. <u>Brakujące informacje</u> Brak.	
PHVDRMP-382/I-00-04-EN	18-08-2014	<u>Istotne zidentyfikowane ryzyko</u> Hepatotoksyczność, Zaburzenia czynności nerek, Wydłużenie odstępu QTc, Zdarzenia niepożądane dotyczące wzroku (w tym zapalenie nerwu wzrokowego, obrzęk tarczy nerwu wzrokowego i inne zaburzenia widzenia), Fototoksyczność, Neuropatia obwodowa, Rak kolczystokomórkowy (SCC). <u>Istotne potencjalne zagrożenia</u> Niezakaźne zapalenie okostnej u pacjentów po transplantacji Rak skóry (inny niż SCC), Zachowania samobójcze, Działanie u pacjentów pediatrycznych, Zastosowanie pozarejestrycyjne, Oporność na lek, Wpływ na ciążę. <u>Brakujące informacje</u>	W RMP PHVDRMP-382-99-04-EN wdrożono uwagi wprowadzone we wstępnym raporcie oceniającym wydanym przez RMS w 180. dniu w trakcie procedury dopuszczenia do obrotu DCP CZ/H/0520/001/DC. Jako istotne zidentyfikowane ryzyko dodano zaburzenia czynności nerek. Do materiałów edukacyjnych dodano następujące podstawowe elementy: <ul style="list-style-type: none"> • stosowanie w populacji pediatrycznej, • przeciwwskazania u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, • ograniczenie trwania leczenia.

Wersja dokumentu	Data	Zagadnienie	Komentarze
		Brak.	
PHVDRMP-382/I-00-05-EN	04-09-2014	<p><u>Istotne zidentyfikowane ryzyko</u></p> <p>Hepatotoksyczność, Zaburzenia czynności nerek, Wydłużenie odstępu QTc, Zdarzenia niepożądane dotyczące wzroku (w tym zapalenie nerwu wzrokowego, obrzęk tarczy nerwu wzrokowego i inne zaburzenia widzenia), Fototoksyczność, Neuropatia obwodowa, Rak kolczystokomórkowy (SCC).</p> <p><u>Istotne potencjalne zagrożenia</u></p> <p>Niezakaźne zapalenie okostnej u pacjentów po transplantacji Rak skóry (inny niż SCC), Zachowania samobójcze, Działanie u pacjentów pediatrycznych, Zastosowanie pozarejestrycyjne, Oporność na lek, Wpływ na ciążę.</p> <p><u>Brakujące informacje</u></p> <p>Brak.</p>	<p>W RMP PHVDRMP-382-99-05-EN wdrożono uwagi wprowadzone we wstępnym raporcie oceniającym wydanym przez RMS w 204. dniu w trakcie procedury dopuszczenia do obrotu DCP CZ/H/0520/001/DC.</p> <p>Całość dokumentacji zaktualizowano zgodnie z aktualną ChPL. W części V: Metody minimalizujące ryzyko – V.1. Metody minimalizujące ryzyko w odniesieniu do określonych zagrożeń zaktualizowano zgodnie z proponowanym brzmieniem.</p>
PHVDRMP-382/I-00-06-EN	15-09-2014	<p><u>Istotne zidentyfikowane ryzyko</u></p> <p>Hepatotoksyczność, Zaburzenia czynności nerek, Wydłużenie odstępu QTc, Zdarzenia niepożądane dotyczące wzroku (w tym zapalenie nerwu wzrokowego, obrzęk tarczy nerwu wzrokowego i inne zaburzenia widzenia), Fototoksyczność, Neuropatia obwodowa, Rak kolczystokomórkowy</p>	<p>Całość dokumentacji zaktualizowano zgodnie z aktualną ChPL i Ulotką dla pacjenta.</p>

Wersja dokumentu	Data	Zagadnienie	Komentarze
		<p>(SCC).</p> <p><u>Istotne potencjalne zagrożenia</u></p> <p>Niezakaźne zapalenie okostnej u pacjentów po transplantacji</p> <p>Rak skóry (inny niż SCC),</p> <p>Zachowania samobójcze,</p> <p>Działanie u pacjentów pediatrycznych,</p> <p>Zastosowanie pozarejestacyjne,</p> <p>Oporność na lek,</p> <p>Wpływ na ciążę.</p> <p><u>Brakujące informacje</u></p> <p>Brak.</p>	

10.03.2015
Ułope *Styżysko-Bolke*